

ФЕНИЛКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ В РЕАНИМАТОЛОГИИ

В. В. Мороз¹, Н. В. Белобородова¹, А. А. Осипов^{1,2},
А. В. Власенко¹, А. Ю. Бедова¹, А. К. Паутова¹

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского,
Россия, 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева Минздрава России,
Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, д. 1

Phenylcarboxylic Acids in The Assessment of The Severity of Patient Condition and The Efficiency of Intensive Treatment in Critical Care Medicine

V. V. Moroz¹, N. V. Beloborodova¹, A. A. Osipov^{1,2}, A. V. Vlasenko¹, A. Yu. Bedova¹, A. K. Pautova¹

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
25, Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia

² D. Rogachev Federal scientific clinical centre of pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia,
1, Samora Mashela Str, GSP-7, Moscow 117997, Russia

Разработка точных и практических методов оценки тяжести состояния больных является важной задачей в анестезиологии-реаниматологии.

Цель работы — обосновать целесообразность измерения фенилкарбоновых кислот (ФКК) в крови для оценки тяжести состояния и эффективности лечения больных в отделении реаниматологии.

Материалы и методы. В день поступления в отделение реаниматологии и в динамике у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости ($n=58$) регистрировали объективные клинико-лабораторные показатели, включая уровень лактата, а также сывороточные концентрации ФКК: фенилмолочной (ФМК), п-гидроксифенилмолочной (п-ГФМК), п-гидроксифенилуксусной (п-ГФУК) кислот. Оценивали состояние с применением международных шкал APACHE II и SOFA. ФКК определяли методом газовой хроматографии. Группу контроля составили здоровые доноры крови ($n=25$).

Результаты исследования. Установили прямую корреляционную связь содержания ФМК, п-ГФУК, п-ГФМК и суммарной концентрации трех ФКК с оценкой по шкале APACHE II (r_s : 0,624; 0,757; 0,763 и 0,804 соответственно, $p<0,001$). При тестировании ФКК в качестве молекулярных прогностических критериев величины площадей под ROC-кривыми (ППК) находились в интервале 0,800-0,900 ($p<0,001$), при этом молекулярные прогностические критерии по своей точности были сопоставимы с многопараметрической шкалой APACHE II: ППК_{APACHE II} 0,897 ($p<0,001$). Показатель динамики лактата как прогностический критерий по своей точности уступал показателю динамики суммарной концентрации ФКК: ППК_{Δ_C лактат} % 0,667 ($p=0,071$) vs ППК_{Δ_C ΣЗФКК} % 0,862 ($p<0,001$). У больных с бактериально-вспомогательными осложнениями ($n=35$) уровень ФМК оказался в 2,5 ($p<0,001$) выше, а п-ГФМК в 1,5 раза ($p=0,048$) по сравнению с больными без инфекционных осложнений ($n=23$).

Заключение. Полученные результаты позволили обосновать внедрение ФКК (ФМК, п-ГФУК, п-ГФМК, ΣЗФКК) в клиническую практику в качестве биомаркеров тяжести состояния больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. Доказано, что изменение сывороточных концентраций ФКК отражает динамику состояния больных и может использоваться для объективного мониторинга эффективности проводимого лечения.

Ключевые слова: критические состояния; абдоминальная хирургия; оценка тяжести состояния; APACHE II; фенилкарбоновые кислоты; фенилмолочная кислота; п-гидроксифенилмолочная кислота; п-гидроксифенилуксусная кислота; лактат; газовая хроматография

Адрес для корреспонденции:

Наталья Белобородова
E-mail: nvbeloborodova@yandex.ru

Correspondence to:

Mrs. Natalia Beloborodova
E-mail: nvbeloborodova@yandex.ru

Laboratory Markers of Critical States

The development of accurate and applicable methods to assess the severity of patient condition is an urgent need in critical care medicine.

The goal of the study was to determine whether the quantitative evaluation of phenylcarboxylic acids (PhCAs) concentrations in blood might be employed to assess the severity of patient condition and treatment efficiency intensive care unit.

Materials and methods. Clinical and laboratory findings in patients ($n=58$) with acute surgical diseases of abdominal organs were registered on the day of admission to intensive care unit and during follow-up control including lactate level and blood serum PhCA concentrations of phenyllactic (PhLA), p-hydroxyphenyllactic (p-HPhLA) and p-hydroxyphenylacetic (p-HPhAA) acids. Patients' condition was assessed using APACHE II and SOFA international scales. PhCA concentrations were determined by gas chromatography. The reference group included healthy blood donors ($n=25$).

Results. PhLA, p-HPhAA, p-HPhLA levels and total concentration of the three PhCAs were shown to be in direct correlation with APACHE II score ($r_s: 0.624; 0.757; 0.763$ and 0.804 , respectively; $P<0.001$). When testing PhCAs as a molecular prognostic criteria, areas under ROC-curves (AUC) were within the range of 0.800 – 0.900 ($P<0.001$). Therewith the molecular prognostic criteria were comparable with APACHE II multi-parameter scale by accuracy: $AUC_{APACHE\ II}$ was 0.897 ($P<0.001$). Lactate level dynamics as a prognostic criterion was inferior in accuracy to the dynamics of PhCA total concentration: $AUC_{\Delta C\ lactate, \%}$ 0.667 ($P=0.071$) vs $AUC_{\Delta C\ \sum 3PhCAs, \%}$ 0.862 ($P<0.001$). In patients with documented bacterial inflammatory complications PhCA level was 2.5 times higher ($P<0.001$, $n=35$) and p-HPhLA level was 1.5 times higher than in patients without infectious complications ($P=0.048$, $n=23$).

Conclusion. The findings provide evidence for the inclusion of PhCAs (PhLA, p-HPhAA, p-HPhLA, $\sum 3$ PhCAs) in clinical practice as biomarkers of the severity of condition in patients with surgical diseases of abdominal organs. The study showed that change in PhCA serum concentrations reflected the dynamics of patient condition and might be used for objective monitoring of the treatment.

Key words: critical illness; abdominal surgery; critical illness assessment; APACHE II; phenylcarboxylic acids; phenyllactic acid; p-hydroxyphenyllactic acid; p-hydroxyphenylacetic acid; lactate; gas chromatography

DOI:10.15360/1813-9779-2016-4-37-48

Введение

Оценка тяжести состояния больных является неотъемлемой частью лечебно-диагностического процесса в отделениях реаниматологии. На ее основе определяют группы риска и прогноз течения критических состояний, оценивают эффективность и качество оказываемой медицинской помощи. Формализация тяжести состояния больных является необходимым инструментом при планировании и проведении медицинских исследований [1–5].

К настоящему времени сформировались два подхода к решению этой задачи – разработка и совершенствование многопараметрических шкал тяжести состояния и поиск отдельных биохимических маркеров, на основе которых возможна разработка более простых, однопараметрических способов оценки тяжести состояния и прогнозирования течения критических состояний [6–11]. Кроме практической необходимости объективизации тяжести состояния, поиск новых биомаркеров позволяет решать фундаментальные задачи, такие как раскрытие механизмов развития полиорганной недостаточности и закономерностей танатогенеза.

Ранее в работах российских исследователей неоднократно сообщалось о диагностической значимости фенилкарбоновых кислот (ФКК), кото-

Introduction

The assessment of the severity of patients' condition is an intrinsic part of diagnostic and therapeutic process in intensive care units. Based on this assessment, risk groups and prognosis of the course of critical conditions are determined; efficiency and quality of the rendered medical care are evaluated. Formalization of the severity of patients' condition is necessary for planning and implementation of medical research [1–5].

Two approaches to the solution of this problem have been developed to date. They include the developing and improving multiparameter scales employed to assess the severity of condition and searching for individual biochemical marker candidates to develop simpler one-parameter methods for assessing the severity of condition and predicting the course of critical conditions [6–11]. In addition to a practical task associated with the objective criteria of the severity of condition, a search for new biomarkers allows solving such fundamental tasks as clarification of pathways of multiple organ failure and mechanisms of thanatogenesis.

Diagnostic importance of phenylcarboxylic acids (PhCAs) has been repeatedly reported in papers of Russian researchers. PhCAs were suggested to be used to assess microbial burden, endogenous intoxication and liver dysfunction [12–15]. A number of

рые предложено использовать для оценки микробной нагрузки, эндогенной интоксикации, дисфункции печени [12–15]. В ряде экспериментальных исследований показан дозозависимый эффект ФКК на клеточное дыхание, функцию митохондриальных ферментов, активность фагоцитоза, способность лейкоцитов продуцировать активные формы кислорода и др., что свидетельствует о непосредственном участии ФКК в механизмах развития критических состояний [16–19].

Опубликованы данные, свидетельствующие об увеличении риска смерти тех реанимационных больных, в крови которых повышена концентрация фенилкарбоновых кислот [23]. Таким образом, уровень фенилкарбоновых кислот, как показатель тяжести состояния, представляет большой интерес для реаниматологии. В то же время оставался неизученным вопрос о надежности ФКК для оценки тяжести состояния больных в сравнении с общепризнанными клиническими шкалами, а также не была исследована возможность мониторинга эффективности лечения путем измерения сывороточных концентраций ФКК в динамике.

Для решения поставленных вопросов в качестве объекта исследования была выбрана одна из наиболее сложных для диагностики и лечения категория больных — больные с осложненным течением острых хирургических заболеваний органов брюшной полости (перфорации, острая непроходимость кишечника) [20, 21].

Цель работы — обосновать целесообразность измерения ФКК в крови для оценки тяжести состояния и эффективности лечения больных в реаниматологии.

Материал и методы

Исследование выполнено в 2013–2015 гг. в Лаборатории метаболизма критических состояний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского». Обследовали 58 больных (мужчин 45%) в возрасте 64 (интерквартильный размах/ИР 52–78) лет, поступивших в отделение реаниматологии (ОР) для хирургических больных ГКБ им. С.П. Боткина ДЗ г. Москва с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, осложненными перфорацией ($n=35$) и острой непроходимостью кишечника ($n=24$). При поступлении в ОР тяжесть состояния больных по шкале APACHE II составила 8 (ИР 5–16) баллов. Продолжительность лечения в отделении реаниматологии составила 4 (ИР 2–6) дня. Летальность за период лечения в отделении реаниматологии составила 41% ($n=24$). В группе больных с перфорацией кишечника имелись следующие хирургические заболевания: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки ($n=5$), травма кишечника ($n=5$), дивертикулярная болезнь кишечника ($n=4$), острые сосудистые болезни кишечника ($n=5$), опухоль кишечника ($n=10$), острый аппендицит ($n=6$); в группе с острой непроходимостью кишечника —

experimental studies have shown dose-dependent PhCA effect on cellular respiration, function of mitochondrial enzymes, phagocytosis activity, ability of leucocytes to produce active oxygen forms, etc., which is an evidence of a direct role of PhCAs in the pathogenetic mechanisms of critical conditions [16–19].

The data reported showed a greater risk of death of those patients in intensive care units, who had increased concentration of phenylcarboxylic acids in blood [23]. Thus, the level of phenylcarboxylic acids is of a great importance for critical care medicine as an indicator of a condition severity. Nevertheless, reliability of PhCAs for the assessment of a condition severity in a particular patient as compared to generally accepted clinical scales remains unclear. The possibility to monitor the efficiency of treatment by measuring serum PhCA concentrations in dynamics has not been studied so far.

To solve the questions posed, a group of patients with complicated course of acute surgical abdominal diseases including perforations, acute intestinal obstruction, the most difficult for diagnosis and treatment was selected as the study object [20, 21].

The purpose of the work is to determine the reasonability of quantitative evaluation of PhCAs in blood to assess the severity of condition and efficiency of treatment in critical care medicine.

Materials and Methods

The study was carried out in the Laboratory of human metabolism in critical states at Federal State Budget Scientific Institution «V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology» in 2013–2015. The study included 58 examined patients (men 45%) at the age of 64 years (inter-quartile range (IQR) 52–78 years) hospitalized to intensive care unit (ICU) for surgical patients of S. P. Botkin City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department with acute surgical diseases of abdominal cavity complicated with perforation ($n=35$) and acute intestinal obstruction ($n=24$). On admission to ICU the severity of patient condition was 8 (IQR 5–16) points by APACHE II scale. Treatment in the ICU lasted for 4 (IQR 2–6) days. Mortality for the period of treatment in the ICU was 41% ($n=24$). The group of patients with bowel perforation included the following surgical diseases: duodenal ulcer ($n=5$), bowel injury ($n=5$), diverticular bowel disease ($n=4$), acute vascular bowel diseases ($n=5$), bowel tumor ($n=10$) and acute appendicitis ($n=6$). The group with acute intestinal obstruction included commissures in abdominal cavity ($n=6$), bowel tumor ($n=15$) and ventral hernia ($n=2$).

All patients entered the ICU after urgent abdominal surgeries. The surgeries included suturing of bowel wall defect ($n=8$), removal of bowel concretion ($n=4$), partial bowel resection followed by applying intestinal anastomosis ($n=8$), partial bowel resection with intestinal stoma formation ($n=32$) and appendectomy ($n=6$).

The study did not include patients with chronic kidney failure, chronic hepatic failure, acute cerebrovascular

спайки брюшной полости ($n=6$), опухоль кишечника ($n=15$), грыжа брюшной стенки ($n=2$).

Все больные поступили в отделение реаниматологии после экстренных полостных операций. Интраоперационно выполнено ушивание дефекта кишечной стенки ($n=8$), устранение кишечных сращений ($n=4$), резекция участка кишки с последующим выполнением кишечного анастомоза ($n=8$), резекция участка кишки с формированием кишечной стомы ($n=32$), аппендэктомия ($n=6$).

В исследование не включали больных с хронической почечной недостаточностью, с хронической печеночной недостаточностью, с острым нарушением мозгового кровообращения и черепно-мозговой травмой, с массивной кровопотерей, с диссеминированным опухолевым процессом и хроническими заболеваниями системы крови.

Группу контроля составили здоровые доноры крови ($n=25$, мужчин 40%) в возрасте 41 (ИР 37–46) года. Обследование доноров крови производилось в Отделении трансфузиологии, заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России в соответствии с приказом МЗ РФ № 364 «Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов». У доноров крови на момент обследования были исключены хронические заболевания печени и почек, а также отсутствовали общеклинические признаки острого воспаления.

Биохимический анализ крови выполнили на анализаторах «Architect c4000» (Abbott) и «Olympus AU400» (Olympus), общий анализ крови – на приборах «SYSMEX XS-1000i» (Sysmex) и «ADVIA 60» (Bayer diagnostics). Газовый состав, кислотно-щелочные показатели крови и содержание лактата в сыворотке крови оценивали на автоматизированном анализаторе «ABL800 FLEX» (Radiometer). На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных у пациентов производили оценку тяжести состояния по шкале APACHE II (в день поступления) и SOFA (ежедневно).

У обследованных больных оценку содержания ФКК в сыворотке крови осуществляли при поступлении в отделение реаниматологии ($n=58$) и на третий сутки интенсивного лечения ($n=45$). Для анализа использовали образцы сыворотки венозной крови ($V=200 \mu\text{L}$), полученной для выполнения рутинных клинико-лабораторных анализов. У здоровых доноров крови ($n=25$) определение содержания ФКК осуществляли в день обследования – до начала процедуры донации. Определение содержания ФКК в сыворотке крови осуществляли на газовом хроматографе Российского производства «Кристалл 5000.2» (Хроматэк, Россия) по методике, адаптированной для условий клинических лабораторий [22].

Для хранения и статистической обработки данных использовали программу IBM SPSS Statistics 22. Описательная статистика в тексте представлена в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИР, 25–75%). Для сравнения количественных признаков использовали критерий Манна-Уитни. При определении корреляционной связи рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r_s). Для разработки прогностических моделей с бинарными исходами

event and craniocerebral injury, massive blood loss, disseminated tumor process and chronic blood diseases.

The reference group consisted of healthy blood donors ($n=25$, men 40%) at the age of 41 (IQR 37–46) years. Blood donors were examined in the Department of Transfusion, Collection and Processing of Hematopoietic Stem Cells of Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev according to Order of Ministry of Healthcare of the Russian Federation No. 364 «On the approval of the procedure of medical examination of blood donor and blood components». On the date of examination chronic liver and kidney diseases were excluded in blood donors who also had no general clinical signs of acute inflammation.

Biochemical blood assay was carried out using Architect c4000 (Abbott) and Olympus AU400 (Olympus) analyzers, total blood count was conducted with SYSMEX XS-1000i (Sysmex) and ADVIA 60 (Bayer Diagnostics) devices. Gas composition, acid-base indices and lactate level in blood serum was estimated with ABL800 FLEX (Radiometer) automatic analyzer. The severity of patient condition was assessed by APACHE II scale (on the day of admission) and SOFA scale (daily) based on clinical laboratory and instrumental data.

In the examined patients PhCA serum level was determined at the admittance to the ICU ($n=58$) and on the third day of intensive therapy ($n=45$). Serum blood samples ($V=200 \mu\text{L}$) were collected from patients to perform routine clinical laboratory tests. PhCA level in healthy blood donors ($n=25$) was determined on the day of examination prior to blood donation. PhCA level in blood serum was determined using Crystal 5000.2 gas chromatograph (Chromatech, Russia) by a protocol specifically adapted to clinical laboratory conditions [22].

IBM SPSS Statistics 22 software was used for data storage and statistical processing. Descriptive statistics is given in the text as median (Me) and inter-quartile range (IQR, 25–75%). Mann-Whitney criterion was used to compare qualitative variables. Spearman correlation coefficient was calculated to determine correlation (r_s) between parameters. Logistic regression method was used to develop prognostic models with binary outcomes. Area under ROC-curve and the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test were used to compare models. A value of $P<0.05$ was accepted as statistically significant when determining differences between groups.

Results and Discussion

Correlation of PhCA level with the severity of patient condition

Statistic analysis has shown that PhLA, p-HPhAA, p-HPhLA as well as total PhCA concentrations ($\Sigma 3\text{PhCAs}$) correlate with the severity of condition assessed by SOFA scale (r_s : 0.700; 0.621; 0.713 and 0.729, respectively, $P<0.001$) and APACHE II scale (r_s : 0.624; 0.757; 0.763 and 0.804, respectively, $P<0.001$) in patients with acute surgical abdominal diseases. Patients with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) were characterized by higher serum concentrations of all PhCAs than healthy

Таблица 1. Уровень ФКК в сыворотке крови у больных в зависимости от наличия органных дисфункций.
Table 1. PhCA level in patients depending on the presence of organ dysfunction.

Parameters	Values of parameters, Me (IQR)			
	Healthy donors (n=25)	Patients without MODS (n=21)		Patients with MODS with dysfunction of no more than 3 organ systems (n=26)
SOFA, point	—	1 (0–2)	5 (3–6)*#	12 (9–13)**##
PhLA, μ M	0.61 (0.43–0.83)	0.66 (0.47–1.04)	1.59 (0.82–2.47)*#	4.13 (1.77–5.99)***
p-HPhAA, μ M	0.90 (0.61–1.62)	1.49 (0.38–2.79)	2.51 (1.41–5.21)*#	23.18 (4.90–25.34)***
p-HPhLA, μ M	1.30 (1.10–1.63)	2.44 (1.73–3.54)*	3.64 (2.42–6.47)*#	19.32 (7.17–65.31)***
Σ 3PhCAs, μ M	3.08 (2.27–3.95)	4.86 (3.09–6.01)*	8.79 (5.25–18.97)*#	47.93 (21.94–89.54)***

Note. * – $P<0.05$ in comparison with healthy donors; # – $P<0.05$ in comparison with patients without MODS; ** – $P<0.05$ in comparison with patients with MODS with dysfunction of no more than three organ systems; dysfunction of vital organs and organ systems was fixed with SOFA scale.

Примечание. Parameters – показатели; point – балл; PhLA – ФМК; p-HPhAA – п-ГФУК; p-HPhLA – п-ГФМК; Σ 3PhCAs – Σ 3ФКК; Values of parameters – значения параметров; Healthy donors – здоровые доноры (также для табл. 2–6); Patients without/with – больные без/с; MODS – ПОН; With dysfunction of – с нарушением функции; no more/more than 3 organ systems – не более/более 3-х систем органов. * – $p<0,05$ в сравнении со здоровыми донорами крови; # – $p<0,05$ в сравнении с больными без ПОН; ** – $p<0,05$ в сравнении с больными с ПОН с нарушением функции не более 3-х систем органов; нарушение функции жизненно важных органов и систем органов фиксировали с использованием шкалы SOFA.

использовали метод логистической регрессии. Для сравнения моделей использовали значение площади по ROC-кривой и критерий согласия Хосмера-Лемешева. Значение $p<0,05$ принимали статистически значимым.

Результаты и обсуждение

Взаимосвязь уровня ФКК с тяжестью состояния больных.

Статистический анализ выявил, что у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости концентрации ФМК, п-ГФУК, п-ГФМК, а также суммарная концентрация ФКК (Σ 3ФКК) коррелируют с оценкой тяжести состояния больных по шкале SOFA (r_s : 0,700; 0,621; 0,713 и 0,729 соответственно, $p<0,001$) и по шкале APACHE II (r_s : 0,624; 0,757; 0,763 и 0,804 соответственно, $p<0,001$). Больные с полиорганной недостаточностью (ПОН) характеризовались более высокими концентрациями всех ФКК в сыворотке крови в сравнении со здоровыми донорами крови и больными без ПОН ($p<0,05$) (табл. 1).

В группе больных с острыми хирургическими заболеваниями, осложненными перфорацией кишечника ($n=35$), летальность составила 43% ($n=15$). При поступлении суммарный уровень ФКК в сыворотке крови у больных с неблагоприятным исходом ($n=15$) превышал физиологический уровень в среднем в 15 раз ($p<0,001$), при этом статистически значимо был повышен уровень всех ФКК ($p<0,001$). У выживших больных

blood donors and patients without MODS ($P<0.05$) (Table 1).

In the group of patients with acute surgical diseases complicated with bowel perforation ($n=35$) mortality was 43% ($n=15$). On admission total PhCA level in blood serum in patients with unfavorable outcome ($n=15$) 15-fold (on average) exceeded physiological level ($P<0.001$); the increase in all PhCA levels was significant ($P<0.001$). Levels of these three PhCAs also exceeded physiological value ($P=0.013$) in the survived patients ($n=20$) but only by 1.7 times on average. The survived patients had statistically significant increase in PhLA ($P=0.002$) and p-HPhLA ($P<0.001$) levels.

The survived patients ($n=20$) and patients with unfavorable outcome ($n=15$) initially differed by the severity of condition and concentrations of the three PhCAs in blood serum ($P<0.01$). On admission to intensive care unit, total PhCA concentration was on average 9 times higher in patients with unfavorable outcome than in the survived patients ($P<0.001$) (Table 2).

Mortality in the group of patients with acute surgical diseases complicated with acute intestinal obstruction (AIO, $n=23$) was 39% ($n=9$). On admission to ICU the patients with unfavorable outcome were characterized by 7-fold increase of a total PhCA (Σ 3PhCAs) level in blood serum compared to the group of healthy blood donors ($P<0.001$); increases in all PhCA levels were significant ($P\leq 0.003$).

The survived patients from the group with AIO ($n=14$) also experienced higher p-HPhAA and p-

Таблица 2. Уровни ФКК в сыворотке крови у больных с острыми хирургическими заболеваниями, осложненными перфорацией кишечника, в зависимости от исхода.

Table 2. PhCA level in patients with acute surgical diseases complicated by bowel perforation depending on the outcome.

Parameters	Values of parameters, <i>Me</i> (IQR)		
	Healthy donors (<i>n</i> =25)	Survivors (<i>n</i> =20)	Non survivors (<i>n</i> =15)
APACHE II, point	—	5 (3–7)	19** (14–25)
SOFA, point	—	3 (1–5)	9** (4–12)
PhLA, μ M	0.61 (0.43–0.83)	1.14* (0.65–1.76)	4.11*** (2.01–5.99)
p-HPhAA, μ M	0.90 (0.61–1.62)	1.37 (0.40–2.27)	9.40*** (3.09–29.37)
p-HphLA, μ M	1.30 (1.10–1.63)	2.87* (1.44–3.66)	18.32*** (5.98–61.36)
Σ 3PhCAs, μ M	3.08 (2.27–3.95)	5.19* (2.54–8.14)	47.14*** (10.60–105.48)

Note. * — $P<0.05$ and # — $P<0.05$ in comparison with healthy donors; ** — $P<0.05$ in comparison with survivors.

Примечание. Survivors — выжившие; Non survivors — умершие (также для табл. 3). * — $p<0.05$ и # — $p<0.05$ при сравнении с группой здоровых доноров крови; ** — $p<0.05$ при сравнении с группой выживших больных.

(*n*=20) исходный уровень 3 ФКК был также выше физиологического ($p=0.013$), но в среднем превышал его только в 1,7 раза. Статистически значимо у выживших больных был превышен уровень ФМК ($p=0.002$) и п-ГФМК ($p<0.001$).

Выжившие больные (*n*=20) и больные с неблагоприятным исходом лечения (*n*=15) первоначально различались по тяжести состояния и концентрациям трех ФКК в сыворотке крови ($P<0.01$). У больных с неблагоприятным исходом суммарная концентрация ФКК при поступлении в ОР в среднем была в 9 раз выше, чем у выживших пациентов ($P<0.001$) (табл. 2).

Летальность в группе больных с острыми хирургическими заболеваниями, осложненными острой непроходимостью кишечника (ОНК, *n*=23), составила 39% (*n*=9). При поступлении в ОР больные с неблагоприятным исходом из группы ОНК характеризовались в 7 раз более высоким суммарным уровнем ФКК (Σ 3ФКК) в сыворотке крови в сравнении с группой здоровых доноров крови ($P<0.001$), при этом статистически значимо был повышен уровень всех ФКК ($p\leq 0.003$).

У выживших больных из группы ОНК (*n*=14) исходный уровень п-ГФУК и п-ГФМК также был выше, чем у здоровых людей ($p=0.028$ и $P<0.001$, соответственно), но в среднем сумма Σ 3ФКК превышала норму не более чем в 1,7 раза ($P<0.001$).

В группе больных с ОНК выжившие больные (*n*=14) и больные с летальным исходом (*n*=9) статистически значимо различались по содержанию в крови каждой из анализируемых ФКК ($P<0.05$). Суммарная концентрация Σ 3ФКК в сыворотке крови у больных с неблагоприятным исходом уже в день поступления в ОР была в 4 раза выше, чем в группе выживших больных ($p=0.017$) (табл. 3).

Уровень ФКК у больных с бактериально-воспалительными осложнениями.

В день поступления в ОР бактериально-воспалительный процесс был выявлен у 35 больных (в 60% случаев). У больных с перфорацией кишечника бактериально-воспалительный очаг был

HPhLA blood concentrations than healthy people ($P=0.028$ and $P<0.001$, respectively) with a total amount Σ 3PhCA values exceeded 1.7-fold the reference values ($P<0.001$).

The survived patients (*n*=14) and patients with fatal outcome (*n*=9) of the group of patients with AIO significantly differed by each PhCA concentration in blood ($P<0.05$). Even on admission, total concentration of Σ 3PhCAs in blood serum was four-fold higher than in the group of survived patients ($P=0.017$) (Table 3).

PhCA level in patients with bacterial inflammatory complications

On admission to ICU bacterial inflammatory process was found in 35 patients (60% of cases). Bacterial inflammatory lesions were registered in medical records of patients with bowel perforation in 89% of cases (*n*=31): peritonitis (*n*=26), abscess (*n*=3) and infiltrate (*n*=2) of abdominal cavity. Bacterial inflammatory lesions were found in patients with intestinal obstruction in 17% of cases: infected ventral hernia (*n*=2) and pneumonia (*n*=2).

Patients with bacterial inflammatory complications (*n*=35) and patients without infectious process (*n*=23) did not differ in age ($P=0.899$) and severity of condition by APACHE II scale ($P=0.880$). PhLA level was shown to be by 2.5 times higher ($P<0.001$) and p-HPhLA by 1.5 times higher ($P=0.048$) in patients with registered infection complications. Patients in subgroups did not differ in lactate level ($P=0.181$), p-HPhAA ($P=0.751$) and total concentration of the three PhCAs ($P=0.408$) (Table 4).

These findings allow to recommend using of PhCAs (PhLA and p-HPhLA) as promising diagnostic criteria of bacterial inflammatory process in patients with abdominal pathology.

Predictive value of PhCAs

According to the results obtained, all the molecular parameters tested may be used as multiparameter prognostic criteria. AUC was within a range of 0.800–0.900 in all cases ($P<0.001$) suggesting that

Таблица 3. Сывороточные уровни ФКК в группе больных с хирургическими заболеваниями, осложненными острой непроходимостью кишечника, в зависимости от исхода.**Table 3. PhCA level in patients with surgical diseases complicated by acute intestinal obstruction, depending on the outcome.**

Parameters	Values of parameters, Me (IQR)		
	Healthy donors (n=25)	Survivors (n=14)	Non survivors (n=9)
APACHE II, point	—	7 (5–10)	16** (10–19)
SOFA, point	—	1 (0–3)	6** (4–9)
PhLA, μ M	0.61 (0.43–0.83)	0.59 (0.45–0.75)	1.70*** (1.05–3.60)
p-HPhAA, μ M	0.90 (0.61–1.62)	1.90* (1.23–3.29)	8.29*** (2.35–24.99)
p-HPhLA, μ M	1.30 (1.10–1.63)	2.55* (1.77–3.28)	7.88*** (4.56–14.77)
Σ 3PhCAs, μ M	3.08 (2.27–3.95)	5.29* (4.01–6.59)	21.94*** (10.08–43.03)

Note. * — $P<0.05$ and # — $P<0.05$ in comparison with healthy donors; ** — $P<0.05$ in comparison with survivors.**Примечание.** * — $p<0.05$ и # — $p<0.05$ при сравнении с группой здоровых доноров крови; ** — $p<0.05$ при сравнении с группой выживших больных.**Таблица 4. Сравнение больных с документированным бактериально-воспалительным процессом и без документированного бактериально-воспалительного процесса, Me (ИР).****Table 4. Comparison of patients with and without documented bacterial inflammatory process.**

Parameters	Values of parameters, Me (IQR)		
	Patients without documented bacterial inflammatory process (n=23)	Patients with documented bacterial inflammatory process (n=35)	P
Age, years	60 (54–76)	64 (51–79)	0.899
APACHE II, point	8 (5–16)	8 (5–17)	0.880
Lactate, mM	1.5 (1.0–3.3)	2.1 (1.3–3.2)	0.181
PhLA, μ M	0.72 (0.45–1.36)	1.77 (1.10–4.13)	<0.001
p-HPhAA, μ M	2.42 (1.29–6.28)	2.59 (1.01–9.40)	0.751
p-HPhLA, μ M	2.92 (1.77–5.26)	4.43 (2.66–17.5)	0.048
Σ 3PhCAs, μ M	5.79 (3.94–14.67)	9.79 (4.86–41.61)	0.146

Note. Patients without/with documented bacterial inflammatory process — больные без/с документированным бактериально-воспалительным процессом; age, years — возраст, годы; lactate — лактат (также для табл. 6, рисунок).

документирован в истории болезни в 89% случаев ($n=31$): перитонит ($n=26$), абсцесс ($n=3$) и инфильтрат ($n=2$) брюшной полости. У больных с острой непроходимостью кишечника бактериально-воспалительные очаги были выявлены в 17% случаев: инфицированная грыжа передней брюшной стенки ($n=2$), пневмония ($n=2$).

Больные с бактериально-воспалительными осложнениями ($n=35$) и больные без инфекционного процесса ($n=23$) не различались по возрасту ($p=0.899$) и тяжести состояния по шкале APACHE II ($p=0.880$). Установлено, что при наличии бактериально-воспалительных осложнений уровень ФМК в 2,5 раза ($p<0.001$) и уровень п-ГФМК в 1,5 раза ($p=0.048$) выше, чем у других больных. Больные в подгруппах не различались по уровню лактата ($p=0.181$), п-ГФУК ($p=0.751$) и суммарной концентрации трех ФКК ($p=0.408$) (табл. 4).

Полученные результаты позволяют рекомендовать ФКК (ФМК и п-ГФМК) в качестве перспективных диагностических критериев бактериально-воспалительного процесса у больных с абдоминальной патологией.

Прогностическая значимость ФКК.

Согласно полученным результатам, все протестированные молекулярные параметры могут

PhACs and lactate have very good predictive ability. Molecular prognostic criteria were comparable with multiparameter scale APACHE II 0.897 ($P<0.001$) by accuracy.

In this group of patients, p-HPhLA demonstrated good calibration as a predictive indicator and allowed to give the best estimate for the prognosis of the course of critical conditions in the examined patients. Based on logistic regression for practical use, the method was developed to assess the severity of condition and individual risk of unfavorable outcome in patients with surgical abdominal diseases complicated with bowel perforation and acute intestinal obstruction by p-HPhLA level (by a prognostic model, the sensitivity was 87.5% with a specificity of 85.3%).

Low risk of fatal outcome (<10%) was found in patients with serum p-HPhLA level less than 1.67 μ mol/L. For comparison, p-HPhLA level in blood serum of the examined healthy donors was 1.30 (IQR 1.10–1.63) μ mol/L. If p-HPhLA in blood serum is more than 6.15 μ mol/L the risk of fatal outcome is over 50%. Based on the developed model depending p-HPhLA level in blood serum, three degrees of the severity of patient condition were revealed (Table 5).

Laboratory Markers of Critical States

Таблица 5. Концентрация п-ГФМК в сыворотке крови как показатель риска летального исхода у больных с перфорацией и острой непроходимостью кишечника.

Table 5. The p-HPhLA level in serum as a marker of death risk in patients with acute perforation and intestinal obstruction.

p-HPhLA, μM	Death		Condition severity (quality grading)
	risk	probability, %	
<1,67	Low	<10	Severe
1,68–4,40	Moderately increased	10–30	
4,41–6,14	Significantly increased	31–50	Critical
6,15–8,38	High	51–75	
≥8,39	Very high	>75	Extremely severe (terminal)

Примечание. Death – летальный исход; risk – риск; probability – вероятность; Low – низкий; Moderately increased – умеренно повышенный; Significantly increased – значительно повышенный; High – высокий; Very high – очень высокий; Condition severity (quality grading) – тяжесть состояния (качественная градация); Severe – тяжелое; Critical – крайне тяжелое; Extremely severe (terminal) – предельно тяжелое (терминальное).

быть использованы в качестве монопараметрических прогностических критериев. Площадь под ROC-кривой (ППК) во всех случаях находилась в интервале 0,800–0,900 ($p<0,001$), что характеризует прогностическую способность фенилкарбоновых кислот и лактата как очень хорошую. Молекулярные прогностические критерии по своей точности были сопоставимы с многопараметрической шкалой APACHE II 0,897 ($p<0,001$).

В настоящей выборке больных п-ГФМК как прогностический показатель продемонстрировал хорошую калибровку и позволил наиболее точно оценить прогноз течения критических состояний у обследованных больных. С использованием метода логистической регрессии для практического применения разработан способ оценки тяжести состояния и индивидуального риска неблагоприятного исхода критического состояния у больных с хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, осложненных перфорацией и острой непроходимостью кишечника, по уровню п-ГФМК (чувствительность прогностической модели 87,5% при специфичности 85,3%).

Низкий риск летального исхода (<10%) наблюдается у больных с сывороточным уровнем п-ГФМК менее 1,67 мкмоль/л. Для сравнения – у обследованных здоровых доноров крови уровень п-ГФМК в сыворотке крови составил 1,30 (ИР 1,10–1,63) мкмоль/л. При уровне п-ГФМК в сыворотке крови более 6,15 мкмоль/л риск летального исхода превышает 50%. На основе разработанной модели в зависимости от уровня п-ГФМК в сыворотке крови были выделены три степени тяжести состояния больных (табл. 5).

В соответствии с тарифами на медицинские расходы системы обязательного медицинского страхования (ОМС) стоимость необходимых клинико-лабораторных исследований для получения конечной оценки по шкалам APACHE II и SOFA составляет 240 и 202 рубля. Стоимость газохроматографического анализа на п-ГФМК (с учетом амортизации оборудования, расходов на

According to the rates of a Mandatory Medical Insurance System in Russia, medical expenses for necessary clinical laboratory tests used to obtain final estimates by APACHE II and SOFA scales are 240 and 202 rubles. Gas chromatographic test for p-HPhLA (taking into account depreciation of the equipment, expenses for maintenance and material support, utility expenses, labor cost of gas chromatographist) costs 115 rubles. Thus, multiparameter method of the assessment of the severity of condition and risk of fatal outcome by p-HPhLA level provides an obvious advantage over APACHE II scale by practicability and reduced labor costs for an ICU physician. The method is characterized by a low prime cost and may be used in urgent clinical practice as an express test.

PhCA in the assessment of treatment adequacy

This section of the paper analyzes information value of PhCA and lactate indicators in dynamics for the assessment of efficiency of intensive therapy in patients with acute surgical abdominal diseases ($n=45$). Dynamic indices (ΔC_{PhCAs} , %; $\Delta C_{\text{lactate}}$, %) are calculated as follows:

$$(C_3 - C_1) / C_1 \times 100\%,$$

where C_1 is concentration of required compound in blood serum of patients on the date of admission to ICU, C_3 is concentration on the third day of intensive therapy [23]. Condition dynamics was determined by SOFA scale as a difference between the third-day and the first-day indices: $\Delta \text{SOFA} = \text{SOFA}_{3\text{day}} - \text{SOFA}_{1\text{day}}$. Correlation analysis revealed relation of ΔSOFA to lactate dynamics ($\Delta C_{\text{lactate}}$, %), dynamics of each PhCAs (ΔC_{PhLA} , %, $\Delta C_{\text{p-HPhAA}}$, %, $\Delta C_{\text{p-HPhLA}}$, %), and dynamics of total PhCAs $\Delta C_{\Sigma 3\text{PhCAs}}$, % (r_s : 0.531, 0.581; 0.519; 0.346; 0.655, respectively, $P<0.05$).

Efficiency criterion included the outcome of a patient's treatment in ICU. In 30 cases the intensive therapy was effective – patients survived; in 15 cases the intensive therapy was inefficient – patients died. Logistic regression equation was compiled for each of the dynamic indices tested. Binary dependent vari-

техническое обслуживание, материально-техническое обеспечение, коммунальные расходы, заработанную плату специалиста в области газовой хроматографии) составляет 115 рублей. Таким образом, монопараметрический способ оценки тяжести состояния, риска летального исхода по уровню п-ГФМК выгодно отличается от шкалы APACHE II своей практичесностью, позволяет сократить трудозатраты врача анестезиолога-реаниматолога, характеризуется низкой себестоимостью и может быть использован в ургентной клинической практике как экспресс-тест.

ФКК в оценке адекватности лечения

В данном разделе работы проведен анализ информативности показателей ФКК и лактата в динамике для оценки эффективности интенсивного лечения больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости ($n=45$). Расчет динамических показателей ($\Delta C_{\text{ФКК}, \%}$; $\Delta C_{\text{лактат}, \%}$) осуществляли по формуле:

$$\frac{(C_3 - C_1)}{C_1} \times 100\%,$$

где C_1 – концентрация искомого соединения в сыворотке крови у больных в день поступления в ОР, C_3 – концентрация на 3 сутки интенсивного лечения. [23]. Динамику состояния по шкале SOFA определяли как разницу между показателями третьего и первого дней: $\Delta \text{SOFA} = \text{SOFA}_{3\text{сут.}} - \text{SOFA}_{1\text{сут.}}$. Корреляционный анализ выявил связь показателя ΔSOFA с динамикой лактата ($\Delta C_{\text{лактат}, \%}$), с динамикой каждой ФКК ($\Delta C_{\text{ФМК}, \%}$, $\Delta C_{\text{п-ГФУК}, \%}$, $\Delta C_{\text{п-ГФМК}, \%}$, и с динамикой суммы ФКК – $\Delta C_{\Sigma \text{ФКК}, \%}$ ($r_s: 0,531, 0,581; 0,519; 0,346; 0,655$ соответственно, $p < 0,05$).

Критерием эффективности интенсивного лечения был исход лечения больных в отделении реаниматологии. В 30 случаях интенсивное лечение было эффективным – больные выжили; в 15 случаях интенсивное лечение было неэффективным – больные умерли. Для каждого из тестируемых динамических показателей было составлено уравнение логистической регрессии. Рассматривалась бинарная зависимая переменная «исход критических состояний» (1 – летальный исход; 0 – благоприятный исход).

По результатам настоящего исследования установлено, что наиболее точно оценить эффективность интенсивного лечения у данной категории больных ($n=45$) возможно по динамике суммарной концентрации ФКК в сыворотке крови ($\Delta C_{\Sigma \text{ФКК}, \%}$). Площадь под ROC-кривой для данного показателя составила ППК 0,862 ($p < 0,001$). По критерию согласия Хосмера-Лемешева прогностическая модель на основе динамики суммарной концентрации ФКК характеризуется удовлетворительной калибровкой ($p=0,359$). В данной выборке больных прогностический показатель на основе изменения концентрации п-ГФУК обладает неудовлетворительной калибров-

кой «outcome of critical conditions» was considered (1 for fatal outcome and 0 for favorable outcome).

The results of this study showed that the dynamics of total PhCA concentration in blood serum ($\Delta C_{\Sigma \text{PhCAs}, \%}$) is the most accurate method to assess efficiency of intensive therapy in this group of patients ($n=45$). AUC for this index was 0.862 ($P < 0.001$). The prognostic model based on the dynamics of total PhCA concentration is characterized by satisfactory calibration ($P=0.359$) by the Hosmer – Lemeshow goodness-of-fit test. In this group of patients prognostic index based on the measurement of p-HPhAA had unsatisfactory calibration ($P=0.045$), and change in lactate level ($\Delta C_{\text{лактат}, \%}$) had no predictive value: AUC – 0.667 ($P=0.071$) (Table 6). Thus, the dynamics of PhCA total concentration in blood serum seems reasonable to be performed to assess the efficiency of intensive therapy in patients with acute surgical abdominal diseases in the early postoperative period (Figure 1).

As calculated using logistic regression method, intensive therapy of patients with bowel perforation and intestinal obstruction should be considered effective if PhCA total concentration is increased by 27% and more; in this case risk of fatal outcome is low and not more than 10%. If total concentration of Σ3PhCAs is increased by more than 60% of baseline level the treatment should be considered inefficient which is confirmed by high risk of fatal outcome ($>30\%$). Sensitivity of prognostic model based on the dynamics of PhCA total concentration ($\Delta C_{\Sigma \text{3PhCAs}, \%}$) was 86.7% with specificity of 73.3%.

Conclusion

Findings allowed proving the inclusion of measuring PhCA levels (PhLA, p-HPhAA, p-HPhLA, Σ3PhCAs) in clinical practice as biomarkers of the severity of patient condition. The study showed that one-parameter criterion of the severity of condition based on p-HPhLA may be used as a prognostic index in addition to APACHE II multiparameter scale in patients with acute surgical abdominal diseases complicated with perforation and intestinal obstruction. Change in serum PhCA total concentration ($\Delta C_{\Sigma \text{3PhCAs}, \%}$) was shown to reflect dynamics of patient condition in the early postoperative period. This index may be used as a criterion of the efficiency of intensive therapy in the examined patient group. For the first time, the dynamics of PhCA total concentration in blood serum has been proved to be more accurate biochemical criterion of the efficiency of intensive therapy than lactate dynamics in patients with acute surgical abdominal diseases. Serum PhLA and p-HPhLA levels are reasonable to be measured to diagnose bacterial inflammatory

Таблица 6. Сравнение динамики ФКК и лактата как критерииев оценки адекватности интенсивного лечения (статистические характеристики).

Table 6. Comparison of the PhCA and lactate dynamics as the criteria for assessing the adequacy of intensive care (statistic characteristics).

Prognostic parameters	Hosmer-Lemeshow test, <i>p</i>	AUC, <i>p</i>	SE	CI 95%	Rate of true predicted solutions, %
ΔC_{PhLA} , %	0.366	0.798/0.001	0.073	0.656–0.940	77.8
$\Delta C_{\text{p-HPAA}}$, %	0.045	0.769/0.004	0.073	0.625–0.913	77.8
$\Delta C_{\text{p-HPhLA}}$, %	0.156	0.800/0.001	0.068	0.667–0.933	77.8
$\Delta C_{\sum \text{PhCAs}}$, %	0.359	0.862/<0.001	0.058	0.749–0.975	82.2
$\Delta C_{\text{lactate}}$, %	0.210	0.667/0.071	0.083	0.503–0.830	73.3

Note. AUC – area under the ROC curve; SE – standard error; CI 95% – confidence interval 95%

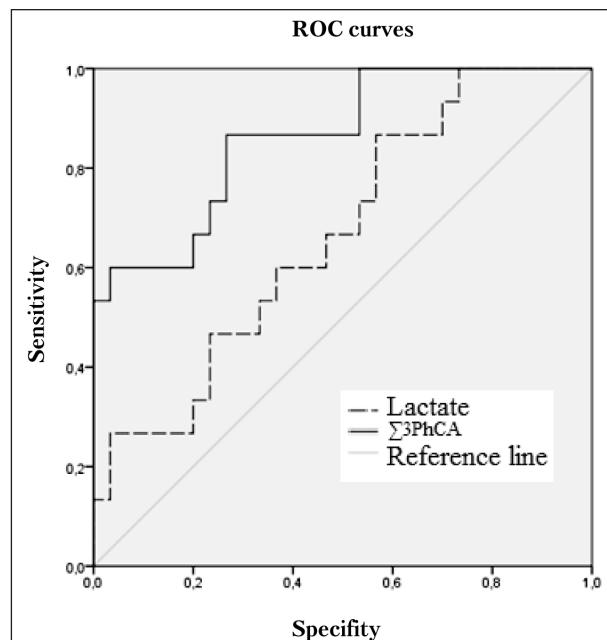
Примечание. Prognostic parameters – прогностические параметры; Hosmer-Lemeshow test – критерий согласия Хосмера-Лемешева; AUC – площадь под ROC-кривой; SE – стандартная ошибка; CI 95% – доверительный интервал 95%; Rate of predicted solutions – доля верных спрогнозированных решений.

кой ($p=0,045$), а изменение лактата ($\Delta C_{\text{lactate}}$, %) не имело прогностической значимости ППК 0,667 ($p=0,071$) (табл. 6). Таким образом, для оценки эффективности интенсивного лечения больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости в ранний послеоперационный период целесообразно использовать динамику суммарной концентрации ФКК в сыворотке крови (рис. 1).

С использованием метода логистической регрессии было рассчитано, что интенсивное лечение больных с перфорацией и острой непроходимостью кишечника к третьим суткам следует считать эффективным при снижении суммарной концентрации ФКК на 27% и более, при этом риск летального исхода низок и не превышает 10%. При увеличении суммарной концентрации Σ ФКК более чем на 60% от исходного, лечение следует считать неадекватным, что подтверждается высоким риском летального исхода (>30%). Чувствительность прогностической модели на основе динамики суммарной концентрации ФКК ($\Delta C_{\sum \text{PhCAs}}$, %) составила 86,7%, при специфичности 73,3%.

Заключение

Таким образом, полученные результаты позволили обосновать внедрение ФКК (ФМК, п-ГФУК, п-ГФМК, Σ ФКК) в клиническую практику в качестве биомаркеров тяжести состояния больных. Показано, что у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, осложненных перфорацией и острой непроходимостью кишечника, однопараметрический критерий тяжести состояния на основе п-ГФМК может быть использован в качестве прогностического показателя наравне с многопараметрической шкалой APACHE II. Доказано, что изменение суммарной сывороточной концентраций ФКК ($\Delta C_{\sum \text{PhCAs}}$, %) отражает динамику состояния больных в ранний послеоперационный



Прогностическая значимость динамики лактата и суммарной концентрации фенилкарбоновых кислот у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости в ранний послеоперационный период.

Prognostic significance dynamics of lactate and total PhCA in patients with acute surgical abdominal disease in early postoperative period.

Note. $\Delta C_{\text{lactate}}$, % AUC 0,667 ($P=0,071$); $\Delta C_{\sum \text{3PhCAs}}$, % AUC 0,862 ($P<0,001$); early postoperative period: 1–3 days.

Примечание. Sensitivity – чувствительность; Specificity – специфичность; curves – кривые; Reference line – опорная линия. $\Delta C_{\text{lactate}}$, % ППК 0,667 ($p=0,071$); $\Delta C_{\sum \text{3PhCAs}}$, % ППК 0,862 ($p<0,001$); ранний послеоперационный период: 1–3 сут.

process in patients with acute surgical abdominal diseases. The obtained data allow recommending these biochemical parameters for the development of new rule-out criteria and also for monitoring of the treatment efficiency in patients with bacterial inflammatory processes.

This research was supported by Russian Science Foundation, grant No.15-15-00110.

период. Данный показатель может быть использован в качестве критерия оценки эффективности интенсивного лечения обследованной категории больных. Впервые получено доказательство, что у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, динамика суммарной концентрации ФКК в сыворотке крови является более точным биохимическим критерием эффективности интенсивного лечения в сравнении с динамикой лактата. Для диагностики бактериально-воспалительного процесса у больных с острыми хирургическими заболеваниями

Литература

- Хорошилов С.Е., Белобородова Н.В., Никulin А.В., Бедова А.Ю. Влияние экстракорпоральной детоксикации на уровень ароматических микробных метаболитов в сыворотке крови при сепсисе. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (5): 6-14. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-6-14>
- Аведеикин С.Н., Торин И.Н., Карпун Н.А., Саликов А.В. Центральная гемодинамика и индекс внесосудистой воды легких при внебольничной пневмонии различной тяжести течения. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (4): 23-32. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-4-23-32>
- Кецко Ю.Л., Лунина А.В., Петровская Е.В., Лямин А.В. Оценка эффективности антибактериальной терапии у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией в 2009/2011 годах. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (4): 33-40. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-4-33-40>
- Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V., Bernard G.R., Sprung C.L., Sibbald W.J. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit. Care Med.* 1995; 23 (10): 1638-1652. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199510000-00007>. PMID: 7587228
- Брюсов П.Г., Назаренко Г.И., Жижин В.Н. Прогнозирование в медицине катастроф. Томск: изд-во Томского университета; 1995: 240.
- Мороз В.В., Закс И.О., Мещеряков Г.Н. Шкалы оценки тяжести и прогноза в клинике интенсивной терапии. *Вестн. интенс. терапии*. 2004; 4: 3-6.
- Гридчик И.Е., Закиров Д.Б., Пар В.И. К прогнозу течения абдоминального сепсиса. *Вестн. интенс. терапии*. 2004; 1: 1-5.
- Vincent J.L., Beumier M. Diagnostic and prognostic markers in sepsis. *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* 2013; 11 (3): 265-275. <http://dx.doi.org/10.1586/eri.13.9>. PMID: 23458767
- Moreno R., Morais P. Outcome prediction in intensive care: results of a prospective, multicentre, Portuguese study. *Intensive Care Med.* 1997; 23 (2): 177-186. <http://dx.doi.org/10.1007/s001340050313>. PMID: 9069003
- Зягин А.А., Светухин А.М., Слепnev С.Ю., Курочкина А.И. Разработка системы объективной оценки тяжести состояния больных с хирургической инфекцией. *Вестн. интенс. терапии*. 2003; 2: 34-38.
- Rogers A.J., McGeachie M., Baron R.M., Gazourian L., Haspel J.A., Nakahira K., Fredenburgh L.E., Hunningake G.M., Raby B.A., Matthay M.A., Otero R.M., Fowler V.G., Rivers E.P., Woods C.W., Kingsmore S., Langley R.J., Choi A.M. Metabolic derangements are associated with mortality in critically ill adult patients. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e87538. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0087538>. PMID: 24498130
- Мороз В.В., Добрушина О.Р., Стрельникова Е.П., Корниенко А.Н., Зинина Е.П. Предикторы кардиальных осложнений операций на органах брюшной полости и малого таза у больных пожилого и старческого возраста. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (5): 26-31. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-26>
- Козлов И.А., Харламова И.Е. Повышенный уровень натрийуретического пептида В-типа (NT-проБНР) как фактор риска у кардиохирургических больных. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (1): 49-55. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-49>
- Кричевский Л.А., Рыбаков В.Ю., Гусева О.Г., Лямин А.Ю., Харламова И.Е., Магилевец А.И. Ранняя диагностика критических постперfusionных расстройств кровообращения. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (3): 25-30. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-3-25>
- Белобородова Н.В., Бойко Н.Б., Мелько А.И., Архипова А.С., Белобородов Д.М., Оленин А.Ю. Хромато-масс-спектрометрическое определение низкомолекулярных ароматических соединений микробного происхождения в сыворотке крови больных сепсисом. *Клин. лаб. диагностика*. 2006; 2: 3-6. PMID: 16610621

органов брюшной полости целесообразно оценивать сывороточный уровень ФМК и п-ГФМК. Полученные данные позволяют рекомендовать эти биохимические показатели для разработки новых дифференциально-диагностических критериев, а также для мониторинга эффективности лечения бактериально-воспалительных процессов.

Проведение данного исследования финансировано Российским научным фондом, грант № 15-15-00110.

References

- Khoroshilov S.E., Beloborodova N.V., Nikulin A.V., Bedova A.Y. Vliyanie ekstrakorporalnoi detoksifikatsii na uroven aromaticheskikh mikrobnykh metabolitov v syyvorotke krovi pri sepsise. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Impact of extracorporeal detoxification on the serum levels of microbial aromatic acid metabolites in sepsis. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (5): 6-14. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-6-14>. [In Russ.]
- Avedeikiin S.N., Turin I.N., Karpun N.A., Salikoo A.V. Tsentralnaya gemonidnamika i indeks vnesosudistoi vody legkikh pri vnebolnichnoi pnevmomii razlichnoi tyazhesti techeniya. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Central hemodynamics and extravascular lung water index in varying degrees of community-acquired pneumonia. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (4): 23-32. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-4-23-32>. [In Russ.]
- Ketsko Y.L., Lumina A.V., Petrovskaya E.V., Lyamin A.V. Otsenka effektivnosti antibakterialnoi terapii u pacientov s virusno-bakterialnoi pnevmomiei v 2009/2011 godakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Evaluation of the efficiency of antibiotic therapy in patients with viral and bacterial pneumonia in 2009/2011. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (4): 33-40. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-4-33-40>. [In Russ.]
- Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V., Bernard G.R., Sprung C.L., Sibbald W.J. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit. Care Med.* 1995; 23 (10): 1638-1652. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199510000-00007>. PMID: 7587228
- Bryusov P.G., Nazarenko G.I., Zhizhin V.N. Prognozirovanie v meditsine katastrof. [Prognostification in disaster medicine]. Tomsk: izd-vo Tomskogo Universiteta; 1995: 240. [In Russ.]
- Moroz V.V., Zaks I.O., Meshcheryakov G.N. Shkaly otsenki tyazhesti i prognoza v klinike intensivnoi terapii. [Scales of assessment of severity and prognosis in the intensive care clinic]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2004; 4: 3-6. [In Russ.]
- Gridchik I.E., Zakirov D.B., Par V.I. K prognozu techeniya abdominalnogo sepsisa. [On the prognosis of abdominal sepsis course]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2004; 1: 1-5. [In Russ.]
- Vincent J.L., Beumier M. Diagnostic and prognostic markers in sepsis. *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* 2013; 11 (3): 265-275. <http://dx.doi.org/10.1586/eri.13.9>. PMID: 23458767
- Moreno R., Morais P. Outcome prediction in intensive care: results of a prospective, multicentre, Portuguese study. *Intensive Care Med.* 1997; 23 (2): 177-186. <http://dx.doi.org/10.1007/s001340050313>. PMID: 9069003
- Zayagin A.A., Svetukhin A.M., Slepnev S.Yu., Kurochkina A.I. Razrabotka sistemy obyektivnoi otsenki tyazhesti sostoyaniya bolnykh s khirurgicheskoi infektsiei. [The development of an objective system of evaluation of severity of patients with surgical infection]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2003; 2: 34-38. [In Russ.]
- Rogers A.J., McGeachie M., Baron R.M., Gazourian L., Haspel J.A., Nakahira K., Fredenburgh L.E., Hunningake G.M., Raby B.A., Matthay M.A., Otero R.M., Fowler V.G., Rivers E.P., Woods C.W., Kingsmore S., Langley R.J., Choi A.M. Metabolic derangements are associated with mortality in critically ill adult patients. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e87538. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0087538>. PMID: 24498130
- Moroz V.V., Dobrushina O.R., Strelnikova E.P., Kornienko A.N., Zinina E.P. Prediktory kardialnykh oslozhnenii operatsii na organakh bryushnoi polosti i malogo taza u bolnykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Predictors of cardiac complications of abdominal and small pelvic surgery in elderly and senile patients. *General Reanimatology*]. 2011; 7 (5): 26-31. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-26>. [In Russ.]
- Kozlov I.A., Kharlamova I.E. Povyshennyi uroven natriiureticheskogo peptida B-tipa (NT-proBNP) kak faktor riska u kardiokhirurgicheskikh bolnykh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Increased B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) level as a risk factor in cardiosurgical

16. Французов В.Н., Истратов В.Г., Зайцев С.В. Оценка эндогенной интоксикации у больных анаэробной неклостридиальной инфекцией методами хроматографии и масс-спектрометрии. *Воен.-мед. журнал*. 2000; 321 (7): 17. PMID: 14631919
17. Истратов В.Г., Назаренко Н.А., Рузавин В.С., Демидова В.С., Вишневский В.А. Хроматография и хромато-масс-спектрометрия в диагностике острой пострезекционной печеночной недостаточности. *Аналы хирургической гепатологии*. 2009; 14 (4): 9-12.
18. Белобородова Н.В. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 42-54. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-42>
19. Fedotcheva N.I., Kazakov R.E., Kondrashova M.N., Beloborodova N.V. Toxic effects of microbial phenolic acids on the functions of mitochondria. *Toxicol. Lett.* 2008; 180 (3): 182-188. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.06.861>. PMID: 18634861
20. Beloborodova N., Bairamov I., Olenin A., Shubina V., Teplova V., Fedotcheva N. Effect of phenolic acids of microbial origin on production of reactive oxygen species in mitochondria and neutrophils. *J. Biomed. Sci.* 2012; 19: 89. <http://dx.doi.org/10.1186/1423-0127-19-89>. PMID: 23061754
21. Мороз В.В., Белобородова Н.В., Осипов А.А., Власенко А.В., Бедова А.Ю., Паутова А.К. Фенилкарбоновые кислоты в оценке тяжести состояния и адекватности интенсивного лечения больных в реаниматологии. *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 61 (3): 201-209.
22. Федотчева Н.И., Литвинова Е.Г., Осипов А.А., Оленин А.Ю., Мороз В.В., Белобородова Н.В. Влияние микробных метаболитов фенольной природы на активность митохондриальных ферментов. *Биофизика*. 2015; 60 (6): 1118-1124. PMID: 26841505
23. Рабов Г.А. Критические состояния в хирургии. М.: Медицина; 1979: 320.
24. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. (ред.). Перитонит. Практическое руководство. М.: Литтерра; 2006: 208.
25. Мороз В.В., Белобородова Н.В., Бедова А.Ю., Ревельский А.И., Гетцина М.Л., Осипов А.А., Саршор Ю.Н., Бучинская А.А., Оленин А.Ю. Разработка и адаптация к условиям клинической лаборатории методики газохроматографического определения фенилкарбоновых кислот в сыворотке крови. *Журн. анализ. химии*. 2015; 70 (4): 418-425. <http://dx.doi.org/10.1134/S1061934815040103>
26. Beloborodova N., Moroz V., Osipov A., Bedova A., Sarshor Y., Pautova A., Sergeev A., Chernevskaya E. Disbalance of microbial metabolites of aromatic acids affects the severity in critically ill patients. *Crit. Care*. 2016; 20 (Suppl 2): 026. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1208-6>

Поступила 10.02.16

patients. *General Reanimatology*. 2010; 6 (1): 49-55. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-49>. [In Russ.]

14. Krichevsky L.A., Rybakov V.Yu., Guseva O.G., Lyamin A.Yu., Kharlamova I.E., Magilevets A.I. Rannaya diagnostika kriticheskikh postperfusionnykh rasstroistv krovoobrashcheniya. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Early diagnosis of critical postperfusion circulatory disorders. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (3): 25-30. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-3-25>. [In Russ.]

15. Beloborodova N.V., Boiko N.B., Melko A.I., Arkhipova A.S., Beloborodov D.M., Olenin A.Yu. Khromato-mass-spektrometricheskoe opredelenie nizkomolekulyarnykh aromaticheskikh soedinenii mikrobnogo proiskhozhdeniya v sыворотке крови больных sepsisom. [Chromatographic mass spectrometric determination of low-molecular-weight aromatic compounds of microbial origin in the serum from patients with sepsis]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* 2006; 2: 3-6. PMID: 16610621. [In Russ.]

16. Frantsuzov V.N., Istratov V.G., Zaitsev S.V. Otsenka endogennoi intoksikatsii u bolnykh anaerobnoi neklostridialnoi infektsiei metodami khromatografii i mass-spektrometrii. [Assessment of endogenous intoxication in patients with anaerobic non-clostridial infection by gas chromatography and mass spectrometry methods]. *Voenno-Meditsinsky Zhurnal*. 2000; 321 (7): 17. PMID: 14631919. [In Russ.]

17. Istratov V.G., Nazarenko N.A., Ruzavin V.S., Demidova V.S., Vishnevsky V.A. Khromatografiya i khromato-mass-spektrometriya v diagnostike ostroj postrezekcionnoj pechenochnoj nedostatochnosti. [Chromatography and chromato-mass-spectrometry in diagnostics of acute postresectional hepatic insufficiency]. *Annaly Khirurgicheskoi Gepatologii*. 2009; 14 (4): 9-12. [In Russ.]

18. Beloborodova N.V. Integratsiya metabolisma cheloveka i ego mikrobioma pri kriticheskikh sostoyaniyah. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Integration of metabolism in man and his microbiome in critical conditions. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 42-54. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-42>. [In Russ.]

19. Fedotcheva N.I., Kazakov R.E., Kondrashova M.N., Beloborodova N.V. Toxic effects of microbial phenolic acids on the functions of mitochondria. *Toxicol. Lett.* 2008; 180 (3): 182-188. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.06.861>. PMID: 18634861

20. Beloborodova N., Bairamov I., Olenin A., Shubina V., Teplova V., Fedotcheva N. Effect of phenolic acids of microbial origin on production of reactive oxygen species in mitochondria and neutrophils. *J. Biomed. Sci.* 2012; 19: 89. <http://dx.doi.org/10.1186/1423-0127-19-89>. PMID: 23061754

21. Moroz V.V., Beloborodova N.V., Osipov A.A., Vlasenko A.V., Bedova A.Yu., Pautova A.K. Fenilkarbonovye kisloty v otsenke tyazhesti sostoyaniya i adekvatnosti intensivnogo lecheniya bolnykh v reanimatologii. [Phenylcarboxylic acids in assessing the severity of the condition and treatment adequacy of ICU patients]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2016; 61 (3): 201-209. [In Russ.]

22. Fedotcheva N.I., Litvinova E.G., Osipov A.A., Olenin A.Yu., Moroz V.V., Beloborodova N.V. Vliyanie mikrobnnykh metabolitov fenolnoi prirody na aktivnost mitokondrialnykh fermentov. [Influence of microbial metabolites of phenolic nature on the activity of mitochondrial enzymes]. *Biophysika*. 2015; 60 (6): 1118-1124. PMID: 26841505. [In Russ.]

23. Ryabov G.A. Kriticheskie sostoyaniya v khirurgii. [Critical states in surgery]. Moscow: Meditsina Publishers; 1979: 320. [In Russ.]

24. Savelyev V.S., Gelfand B.R., Filimonov M.I. (red.). Peritonit. Prakticheskoe rukovodstvo. [Peritonitis. Practical guide]. Moscow: Litterra; 2006: 208. [In Russ.]

25. Moroz V.V., Beloborodova N.V., Bedova A.Yu., Revelsky A.I., Getsina M.L., Osipov A.A., Sarshor Yu.N., Buchinskaya A.A., Olenin A.Yu. Razrabotka i adaptatsiya k usloviyam klinicheskoi laboratorii metodik gazokhromatograficheskogo opredeleniya fenilkarbonovykh kislot v sыворотke крови. [The development and adaptation to the clinical laboratory techniques of gas chromatography determination of serum phenylcarboxylic acids]. *Zhurnal Analiticheskoi Khimii*. 2015; 70 (4): 418-425. <http://dx.doi.org/10.1134/S1061934815040103>. [In Russ.]

26. Beloborodova N., Moroz V., Osipov A., Bedova A., Sarshor Y., Pautova A., Sergeev A., Chernevskaya E. Disbalance of microbial metabolites of aromatic acids affects the severity in critically ill patients. *Crit. Care*. 2016; 20 (Suppl 2): 026. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1208-6>

Submitted 10.02.16